Jahrg. 1909 Nr. 28

Sonderabdruck aus der

MEDIZINISCHEN KLINIK

Wochenschrift für praktische Aerzte.

Redigiert von

Prof. Dr. K. Brandenburg

Berlin

Aus dem Krebsinstitut der Universität Heidelberg.

Ueber Immunität gegen Geschwülste

von

Prof. Dr. **E. v. Dungern.**

Verlag von

Urban & Schwarzenberg

Berlin N. 24

Wörtlicher Abdruck von Artikeln dieses Blattes ist verboten.

Soeben erschienen:

William Osler, Lehrbuch der praktischen Medizin.

Ins Deutsche übertragen von Dr. **E. Hoke**, Priv.-Doz. an der Universität Prag.

Nebst einem Vorwort von Hofrat Prof. Dr. **R. v. Jaksch** in Prag.

Mit 38 Textabbildungen. — Gr. Oktav 900 Seiten. — Preis M. 14,— gebunden.

. . . . Der Vorzug des Oslerschen Buches liegt vor allem darin, daß Osler über eine enorme eigene klinische Erfahrung gebietet. Es ist von großem Wert, wenn der gesamte umfangreiche Stoff der internen Medizin für Aerzte und Studierende in einem Lehrbuche von einer Hand bearbeitet ist, da eine ungleichmäßige Behandlung des Stoffes nicht ausbleiben kann, wenn an einem derartigen Werke sich verschiedene, wenn auch sehr namhafte Autoren beteiligen. . . . . Wenn man das Register dieses Buches übersieht, wird man sich überzeugen, **daß wohl kein Lehrbuch der inneren Medizin existiert, welches, wenn vielleicht auch nur in Schlagworten, alle bis jetzt bekannten Krankheiten berührt . . .**

Aus dem Vorwort des Prof. v. Jaksch-Prag.

Lehrbuch klinischer Untersuchungsmethoden.

Von **Dr. Th. Brugsch**, Berlin, und **Prof. Dr. A. Schittenhelm**, Erlangen.

Mit einem Beitrag:

Klinische Bakteriologie, Protozoologie und Immuno-Diagnostik

von Dr. J. Citron, Berlin.

Groß-Oktav 939 Seiten. Mit 341 farb. Textabbildungen, 5 schwarzen u. 4 farbigen Tafeln.

Preis: M. 23,— in Halbfranzband.

. . . . Soll heute die Diagnostik der klinischen Medizin auf der Höhe der Zeit stehen, so muß sie auf den Lehren der Physiologie aufgebaut sein. In diesem Sinne haben die Verfasser die klinischen Untersuchungsmethoden von einheitlichen Gesichtspunkten aus dargestellt; überall wird der Leser, wie einen roten Faden eingewebt, physiologische Gesichtspunkte herausfinden, dadurch glauben die Verfasser aber dem Verständnis wesentlich entgegenzukommen.

Cystoskopie und Urethroskopie beim Weibe.

Von **Dr. Richard Knorr** in Berlin.

Mit 145 teils farbigen Textabbildungen, 2 farbigen und 1 schwarzen Tafel.

Preis: M. 10,— gebunden.

. . . . Auf Schritt und Tritt zeigt sich, daß der Verfasser in einer langen Lehrtätigkeit alle Lücken und Tücken des Zystoskops, die den Schüler oft zur Verzweiflung bringen, kennen gelernt hat, und bringt für alle Situationen Trost und Belehrung mit klaren Worten und gut gewählten Abbildungen. Die Ausstattung ist in Druck, Papier und Abbildungen ausgezeichnet.

Hagenbach in „Med. Klinik".

Therapeutisches Taschenbuch für die Augenpraxis

von **Dr. Kurt Adam**, Assistenzarzt an der Universitäts-Augenklinik in Berlin.

Mit einer Einführung von Geh. Rat Prof. Dr. v. Michel in Berlin.

Mit 36 Abbildungen. Preis: M. 5,— gebunden.

Das Buch ist in erster Linie für den Gebrauch des praktischen Arztes bestimmt. Es setzt gewisse diagnostische Kenntnisse voraus, berücksichtigt aber die Differentialdiagnose und betont vor allem die Therapie. Dabei sind die häufigeren Erkrankungen, wenn auch mit knappen Strichen, doch mit genügender Ausführlichkeit geschildert, um den praktischen Arzt in den Stand zu setzen, diese unter Verwertung seiner Universitätskenntnisse sachgemäß zu behandeln. Die Grenzen, bis zu denen sein Können geht und wo das Gebiet des Spezialisten beginnt, sind genau bezeichnet . . .

Aus dem Vorwort.

Sonderabdruck aus der „Medizinischen Klinik“ 1909 Nr. 28.

Abdruck von Artikeln dieses Blattes verboten,
Referate mit unverkürzter Quellenangabe gestattet.

Aus dem Krebsinstitut der Universität Heidelberg.

Ueber Immunität gegen Geschwülste

von

Prof. Dr. **E. v. Dungern.**

Der Begriff der Immunität entstammt dem Gebiete der Infektionskrankheiten. Man nennt Immunität die Fähigkeit des Organismus, den Infektionserregern Widerstand zu leisten. Unter Immunität im eigentlichen Sinne versteht man die erworbene Immunität, welche durch Ueberstehen der betreffenden Infektionskrankheit oder durch Impfung zustande kommt. Die auf diese Weise erzeugte Widerstandsfähigkeit ist streng spezifisch. Sie bezieht sich im wesentlichen nur auf denjenigen Infektionserreger und seine Produkte, die zu ihrer Entstehung Veranlassung gaben. In vielen Fällen lassen sich als Ursache der Immunität spezifische Antikörper im Blutserum nachweisen, welche in verschiedener Weise wirksam sein können, indem sie entweder sich mit giftigen Stoffwechselprodukten vereinigen und diese dadurch unschädlich machen oder direkt die Infektionserreger angreifen. Im zweiten Falle sind zwei Wirkungsarten bekannt: Es handelt sich entweder um einen bakteriziden Immunkörper (R. Pfeiffer) oder um bakteriotrope Substanzen, die auch Immunopsonine genannt werden. (Denys und Lecleff, Neufeld und Rimpau, Wright). Die Immunkörper verbinden sich mit den zugehörigen Infektionserregern und beeinflussen sie so, daß eine zweite im normalen Blutserum schon vorhandene Substanz das sogenannte Komplement, in sie eindringt und zerstört (Bordet, Ehrlich und Morgenroth). Die bakteriotropen Substanzen vereinigen sich auch mit den Bakterien und verändern sie so, daß sie von den Freßzellen leichter aufgenommen werden. Andere Antikörper (Agglutinine, Präzipitine) kommen nicht wesentlich in Betracht. Damit sind jedoch die Formen der Immunität nicht erschöpft. Vor allem liegt auch die Möglichkeit vor, daß die Gewebszellen des vorbehandelten Tieres zu stärkerer Reaktion veranlaßt werden (Richet, v. Pirquet und Schick, Arthus). Allbekannt ist ja die Ueberempfindlichkeitsreaktion bei Tuberkulose. Als

Ursache der Ueberempfindlichkeit sind in vielen Fällen besondere Antikörper im Blute der überempfindlichen Tiere nachgewiesen, die sich auf andere Tiere übertragen lassen und auch diese überempfindlich machen. Diese Antikörper entfalten ihre Wirksamkeit erst beim Zusammentreffen mit dem zugehörigen Antigen. Es entstehen dabei Reaktionsprodukte, welche toxisch oder auch nur reizend auf die Gewebe wirken. Die Reizwirkung kann für die Immunität in Betracht kommen.

Die Immunität gegenüber Geschwülsten ist in doppelter Weise denkbar. Für den Fall, daß in den bösartigen Geschwülsten parasitäre Erreger vorhanden sein sollten, könnte die Immunitätsreaktion gegen diese fremdartigen Wesen eintreten. Es kann aber auch die Geschwulstzelle allein als immunitätauslösender Faktor in Betracht kommen. Daß auch Körperzellen, die dem geimpften Organismus keine Infektion bedeuten, Immunitätserscheinungen spezifischer Art auslösen, ist seit den Versuchen von Bordet[1]), v. Dungern[2]), Landsteiner[3]), Ehrlich und Morgenroth[4]) bekannt. Wenn man für die Reaktion Zellen benutzt, bei denen sich die Lebenserscheinungen mit Leichtigkeit beobachten lassen (Flimmerepithelien, Spermatozoen), so erkennt man ein viel rascheres Absterben der Zellen, wenn man dieselben in einen spezifisch vorbehandelten Organismus einführt. Die Untersuchungen stellten fest, daß nicht die Infektion des Organismus das die Immunität auslösende Moment ist, sondern daß der Organismus jede parenterale Einführung von fremden protoplasmatischen Substanzen mit spezifischer Reaktion beantwortet. Die Spezifität bezieht sich vor allem auf die Tierart. Die durch die Antikörper nachweisbare physiologische Differenzierung geht aber noch viel weiter; man kann auch spezifische Antikörper erhalten, wenn man Tiere mit Geweben verschiedener Individuen derselben Art vorbehandelt [Ehrlich und Morgenroth[5]), Metalnikoff[6])]. Es läßt sich meist auch eine Gewebsspezifität nachweisen, die jedoch niemals eine absolute ist, sodaß z. B. nach Einführung von Spermatozoen und Flimmerepithelien, von Milch oder Serum Hämolysine, nach Injektion von Leber auch auf Nierenzellen gerichtete Stoffe erscheinen können. Auch in bezug auf andere Formen besteht zwischen Immunität gegen Körper- und Bakterienzellen kein Gegensatz. Die Ueberempfindlichkeitsreaktionen lassen sich durch fremdartige Sera leicht hervorrufen, wobei ganz minimale Mengen ausreichen.

---

[1]) Ann. Pasteur 1898, 1899.
[2]) Münch. med. Wochschr. 1899.
[3]) Zbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskr. 1899.
[4]) Ber. klin. Woch. 1899.
[5]) Berl. klin. Woch. 1900.
[6]) Ann. Pasteur 1900.

Die Immunitätserscheinungen gegenüber malignen Zellen ließen sich direkt prüfen, seitdem es gelang, gut transplantable Geschwulststämme zu gewinnen. Die meisten Versuche wurden mit Mäusekarzinomen vorgenommen, die sich in einzelnen Fällen verhältnismäßig leicht auf andere Mäuse übertragen ließen. Nachdem schon Moreau[1]) eingehende Untersuchungen mit einem solchen Tumor vorgenommen hatte, machte Jensen[2]) die ersten Immunisierungsversuche. Er erzielte eine schwach ausgesprochene Immunität, wenn er Mäuse mit Tumorgewebe, das durch Erwärmen abgetötet worden war, vorbehandelte. Besonders zahlreiche Versuche wurden von Ehrlich[3]) und Apolant[4]) und von Bashford und seinen Mitarbeitern Cramer, Murray, Haaland[5]) angestellt. Es zeigte sich, daß die Vorbehandlung mit lebendem Tumormaterial in vielen Fällen das Angehen der Impfungen verhindert. Sehr ausgesprochen ist die Immunität, wie Gaylord, Clowes und Baeslack[6]) zuerst konstatierten, wenn die überimpften Tumoren spontan zur Resorption gelangt sind. Ehrlich erzielte vor allem dadurch einen hohen Impfschutz, daß er die Mäuse mit nicht transplantablen Primärtumoren vorimpfte. Nach ein oder mehreren Injektionen von solchem Geschwulstgewebe, das ohne zu wuchern resorbiert wurde, waren die Mäuse so verändert, daß Impfungen mit einem bei anderen Mäusen gut wachsenden Karzinomstamm nicht mehr angingen. Ehrlich machte weiter die Beobachtung, daß die zweite Injektion auch dann mißlingt, wenn nach der ersten Impfung sich ein Tumor entwickelt hat und noch in vollem Wachstum begriffen ist. Bei dieser Versuchsanordnung zeigen sich recht große Schwankungen in den Ergebnissen je nach der Beschaffenheit des zu der Impfung verwendeten Karzinomstammes. Während Clowes[7]) die gleiche Beobachtung wie Ehrlich machte, fanden Michaelis[8]), Gierke[9]), Hertwig und Poll[10]) bei langsam wachsenden Karzinomen keinen solchen Einfluß der ersten Impfung auf die zweite. Bashford, Murray und Haaland, die vielerlei Stämme prüften, fanden ein wechselndes Verhalten. Einen prinzipiellen Unterschied zwischen schnell und langsam wachsenden Tumoren nehmen sie nicht an. Aehnliche Immunitätserscheinungen wurden bei allen

[1]) Cpt. r. d. Biol. 1891.
[2]) Zbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskr. 1903, Bd. 34.
[3]) Arb. a. d. K. Inst. f. experiment. Therapie zu Frankfurt a. M. 1908, Heft 1. Ueber die Genese des Carcinoms. Jena 1908 bei G. Fischer.
[4]) Ebenda.
[5]) Bashford, Scientifique reports of the Cancer research fund, London 1904, 1905, 1906, 1907, 1908; Bashford, Murray und Haaand, Ztschr. f. Immunitätsforsch. 1909, Bd. 1.
[6]) Med. News 1905.
[7]) Brit. med. J. 1906.
[8]) Ztschr. f. Krebsf. 1907.
[9]) Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 1908, Bd. 43.
[10]) Abh. d. Königl. Preuß. Akad. d. Wissensch. 1907.

möglichen bösartigen Geschwülsten von Maus und Ratte beobachtet. Oefters blieben aber die Immunitätsreaktionen auch aus, ja zuweilen bildete sich eine gesteigerte Empfindlichkeit nach der Vorbehandlung aus, besonders, wenn mit modifizierten Geweben vorbehandelt wurde [Flexner und Jobling[1]) und andere]. Die kleinen Tiere eignen sich besonders zu solchen Untersuchungen, da die Transplantationen fast nie bei sämtlichen Individuen erfolgreich sind und daher möglichst große Serien geimpft werden müssen.

Es läßt sich bei fortschreitender Impfung ein besseres Angehen der Geschwülste verbunden mit einem rascheren Wachstum beobachten. Es kommt also das zustande, was man in der Bakteriologie als Virulenzsteigerung bezeichnet. Wenn die Virulenz einen gewissen Grad erreicht hat, so kommt es häufig wieder zu einem Abfall. Bashford will aus dieser Erscheinung schließen, daß die Tumoren aus verschiedenartigen Zellelementen bestehen, die im Laufe der fortgesetzten Transplantationen ihre biologischen Eigenschaften verändern. Neben rasch wachsenden und empfindlichen Elementen sollen immer wieder langsam wachsende und widerstandsfähige Elemente auftreten; beide Arten werden durch den fortgesetzten Reiz der Ueberimpfung zu rascherem Wachstum angeregt. Bei einem gewissen Grade der Wachstumsgeschwindigkeit sterben die Zellen ab, sodaß der Tumor dann die Eigenschaften der langsam wachsenden weniger empfindlichen Zellelemente aufweist. Ich glaube, daß man auch bei dieser Erscheinung die Widerstandsfähigkeit des Organismus mehr berücksichtigen muß. Die periodischen Schwankungen der Virulenz lassen sich auch ohne die Annahme einer komplexen Zusammensetzung des Tumors erklären. Es liegt z. B. die Möglichkeit vor, daß bei manchen Stämmen die virulenten Zellen eine stärkere Gegenreaktion hervorrufen als die langsam wachsenden. In der Bakteriologie finden sich ja Analogien dafür. Auch in diesem Falle muß es zu periodischen Schwankungen kommen, indem bei einem bestimmten Grad der Virulenz die ausgelösten Gegenreaktionen die Oberhand gewinnen und die Wachstumsgeschwindigkeit herabsetzen.

Die histologische Struktur der einzelnen Tumorformen bleibt im großen und ganzen bei fortgesetzter Uebertragung erhalten. Nur wenn die Wachstumsgeschwindigkeit eine sehr große wird, so kann die spezifische Struktur teilweise verloren gehen. Eine sehr eigenartige Beobachtung machte Apolant. Er fand bei partiell immunisierten Tieren, denen ein seit mehr als 50 Generationen fortgezüchtetes Carcinoma solidum reticulatum injiziert wurde, eine ausgesprochene Aenderung des Wachstumstypus, indem eine acinöse Zellanordnung auftrat.

---

[1]) Proc. of the Society for exp. biol. and med., New York, 1907.

Auch bei Hunden findet man relativ häufig bösartige Geschwülste; es gelingt im allgemeinen aber nicht, sie auf andere Hunde zu übertragen. Eine Ausnahme macht ein Lymphosarkom, das von Sticker[1]) genau untersucht und zu vielfachen Immunisierungsversuchen verwandt wurde. Es kommt an den Genitalien vor und kann schon durch den Geschlechtsverkehr übertragen werden. Ob es sich hier freilich um ein echtes aus sich heraus wachsendes Sarkom handelt, ist nicht sicher gestellt, wenn auch der histolologische Befund nicht zu Ungunsten von Stickers Anschauung spricht. Dieser Geschwulst gegenüber trat bei einem Teil der Fälle auch Immunität ein, die zur Resorption des anfänglich gut gewachsenen Gewebes führte und jede weitere Impfung vereitelte. Bei den anderen Hunden schritt die Wucherung weiter fort und auch die Reinokulation war von Erfolg begleitet.

Bei Feldhasen findet man auch öfters Fibrosarkome, welche ihren Sitz an der Ohrwurzel und in der Umgebung des Auges haben. Diese ließen sich auffallenderweise verhältnismäßig leicht auf Kaninchen übertragen und monatelang fortzüchten[2]). In diesem Falle gelang es mir mit Hilfe der Antikörperreaktion den Beweis zu erbringen, daß es sich in der Tat um maligne Geschwülste, die aus sich selbst heraus wachsen, handelt. Wenn man nämlich nach längerer Züchtung in Kaninchen einen solchen Tumor bei einem Kaninchen herausschneidet, zerkleinert und in die Bauchhöhle des gleichen Tieres injiziert, so entstehen Antikörper gegen Hasenblut, vor allem sehr reichlich Agglutinine. Die Tumoren bestehen also aus Hasenzellen die in der fremden aber verwandten Tierart weiter wachsen. Die Erscheinung, daß Tumoren sich auf fremde Tierarten übertragen lassen, gehört zu den größten Ausnahmen. In der Literatur finden sich nur noch zwei ähnliche Beobachtungen: das Lymphosarkom des Hundes wurde von Sticker auf den Fuchs verpflanzt, und Lewin[3]) sah bei einer geimpften Maus ein Rattensarkom 3 Wochen wachsen. Aber auch hier handelte es sich um eine einzige Generation. Ein kurz dauerndes Wachsen tritt häufig im fremden Organismus ein; so beobachtete Ehrlich, daß Mäusekarzinome einige Tage lang in der Ratte recht rapide wachsen. Die Weiterimpfung auf die zweite Ratte mißlang regelmäßig; wurden die Tumorzellen aber auf die Maus zurückgebracht, so wuchsen sie weiter.

Kelling[4]) glaubt auf Grund von Serumreaktionen annehmen zu können, daß manche Geschwülste des Menschen

---

[1]) Ztschr. f. Krebsforsch. 1906, Bd. 4.
[2]) v. Dungern und Coca, Ztschr. f. Immunitätsforsch. 1909, Bd. 2.
[3]) Deutsche med. Wschr. 1909.
[4]) Wien. med. Wochschr. 1903, 1904; Münch. med. Wochschr. 1904; Ztschr. f. Krebsf. 1907.

aus fremdartigen Zellen bestehen; seine Untersuchungsmethoden sind jedoch nicht ausreichend, um diese Schlußfolgerung zu rechtfertigen.[1]) Die von Hasen stammenden Tumorzellen vermochten dagegen, wie gesagt, in Kaninchen weiterzuwachsen und behielten dabei ihre biologischen Eigenschaften vollkommen bei. Bei diesen Sarkomen zeigte sich die Bedeutung der Widerstandsfähigkeit des Organismus in ganz ausgesprochener Weise. Während die Sarkomzellen bei einigen Individuen eine direkt maligne Wachstumsart aufwiesen und manchmal auch Metastasen in den Lymphdrüsen machten, so gingen sie in den meisten Tieren, nachdem sie eine gewisse Größe erreicht hatten, spontan zurück. Wenn einige Zeit nach der ersten Impfung eine zweite vorgenommen wurde, so war diese stets ergebnislos, und zwar auch dann, wenn der erste Tumor gut gewachsen war, gleichgültig ob dieser der Resorption verfallen oder ausgeschnitten oder noch vorhanden war. Die Immunität wurde 2, 3 und 10 Wochen nach der ersten Impfung konstatiert.

Nach alledem kann es keinem Zweifel unterliegen, daß vielfach Immunitätsreaktionen gegenüber malignen Geschwulstzellen nach der Transplantation im Organismus zustande kommen. Es fragt sich nun weiter, welcher Faktor in der Geschwulst die Immunität auslöst. Es sind folgende Möglichkeiten zu erwägen: 1. Die Immunität wird ausgelöst und richtet sich gegen einen in der Geschwulst vorhandenen Erreger. 2. Die Immunität richtet sich gegen die wuchernde Zelle. In diesem Falle ist weiter zu untersuchen, ob in der Malignität der Zelle das auslösende Prinzip liegt oder in ihrer Abstammung von einem fremden Individuum. Zur Entscheidung dieser Fragen stehen uns folgende experimentelle Daten zur Verfügung:

Ehrlich fand, daß die mit hämorrhagischen Spontantumoren immunisierten Mäuse gegen alle Karzinomstämme seines Institutes sowie auch gegen Mäusesarkome unempfindlich, dagegen bloß in geringerem Grade gegen Chondrom geschützt waren. Nach diesen Befunden konnte man noch an ein in den Geschwülsten vorhandenes, immunitätserzeugendes Agens denken und als solches einen fremden, Parasiten supponieren. Weitere Untersuchungen von Bahsford, Cramer und Murray[2]), Schöne[3]), Michaelis[4]), Borrel und Bridré[5]), Lewin[6]) zeigten jedoch, daß man mit normalen Geweben sehr gut gegen maligne Tumoren immunisieren kann. Die Geschwulstimmunität läßt sich mit allen möglichen Geweben erzeugen. Genau ebenso wie

---

[1]) Fuld, Berl. klin. Woch. 1905; v. Dungern, Ztschr. f. Krebsf. 1907.
[2]) l. c.
[3]) Münch. med. Wochschr. 1906.
[4]) Deutsche med. Wschr. 1908.
[5]) Bull. de l'Inst. Pasteur 1907.
[6]) Berl. klin. Woch. 1907; Ztschr. f. Krebsf. 1907.

man mit Mäusekarzinom gegen Sarkom immunisieren kann, läßt sich auch mit Blut, Leber und anderen Organen Widerstandsfähigkeit gegen Mammakarzinome erzeugen. Nach den genauen Untersuchungen von Bahsford, Murray und Haaland tritt aber bei quantitativer Betrachtungsweise eine deutliche Gewebsspezifität zutage. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß die Schutzwirkung des normalen Gewebes dann am größten ist, wenn der für die spätere Impfung gebrauchte Tumor ihm histogenetisch entspricht. Die Schutzwirkung kann dann ebenso stark sein wie die durch die Tumoren selbst hervorgerufene; so wurden Mäuse durch Vorbehandlung von Embryonenhaut gegen Plattenepithelkarzinom hoch resistent, während die Einführung der enthäuteten Embryonen keine hochgradige Veränderung hervorrief.

Wir sehen also, daß die entstehende Immunität durchaus nicht an die Malignität der Zelle gebunden ist; die normale Zelle hat in gleicher Weise die Fähigkeit, die Immunitätsreaktion auszulösen, sobald die Bedingungen dazu gegeben sind. Die früher bei der Zellimmunität auseinandergesetzten Gesetzmäßigkeiten sind auch hier zu konstatieren. Die Artspezifität ist stark ausgesprochen; aber auch die feineren Unterschiede der Rasse und des Individuums können hier zur Geltung kommen. So erhielt Michaelis[1]) bei solchen Mäusen, bei denen er einen nicht angehenden, von einer fremden Mäuserasse stammenden Karzinomstamm wiederholt eingeführt hatte, keine Immunität gegen denjenigen Karzinomstamm, der bei derselben Rasse aufgetreten war.

Die individuellen und Rassenunterschiede kommen auch dann zum Vorschein, wenn Geschwülste auf nicht vorbehandelte Tiere geimpft werden. So ist es eine regelmäßige Erscheinung, daß die Implantationen bloß bei einem Teil der geimpften Tiere zustandekommen. Bei manchen Stämmen sind Rassenverschiedenheiten direkt entscheidend. So konnte z. B. das von Jensen in Kopenhagen gefundene Karzinom von Michaelis[2]) nicht auf Berliner Mäuse übertragen werden, obgleich der Impferfolg bei Kopenhagener Mäusen 50 % betrug. Andere Stämme sind wieder von der Rasse weniger abhängig, und die Hasensarkome wachsen sogar in einzelnen Kaninchen besser als in Hasen. Bahsford, Cramer, Murray und Haaland nehmen an, und ich glaube mit Recht, daß auch die Resistenz nicht vorbehandelter Tiere auf eine gleichzeitig mit der Impfung vor sich gehende Immunisierung zurückzuführen ist.

Die Anschauung erklärt auch ganz ungezwungen die vermehrte Resistenz fremden Stämmen gegenüber, da

---

[1]) Deutsche med. Wschr. 1908.
[2]) Ztschr. f. Krebsf. 1906.

die Immunitätserscheinungen auf der Fremdartigkeit der eingeführten protoplasmatischen Substanzen beruhen.

Was nun das Wesen der Immunität gegen die Geschwulstzellen betrifft, so konnte man zunächst daran denken, daß zytotoxische Immunkörper die Ursache seien. Es ließen sich jedoch, wenn darauf untersucht wurde, keine auf die Blutkörperchen oder auf die Geschwulstzellen der gleichen Tierart wirkende Substanzen im Blutserum der geschwulstimmunen Mäuse nachweisen (Michaelis[1]), Gaylord, Clowes und Baeslack). Selbst die für Hasensarkom immunen Kaninchen lieferten nur ganz schwache Agglutine für Hasenblut, nicht aber wirksame Hämolysine oder andere an den Geschwulstzellen angreifende und durch die Komplementablenkung nachweisbare Immunkörper. Das Serum der nach der Resorption eines Karzinoms unempfänglich gewordenen Mäuse scheint dagegen manchmal befähigt zu sein, Immunität auf andere Weise zu verleihen.

Gaylord, Clowes und Baeslack wollen mit solchem Serum eine Verlangsamung des Wachstums und in einigen Fällen sogar vollkommenes Verschwinden der Tumoren erzielt haben, während Normalserum eine geringere Wirkung zeigte. Sie geben auch an, daß der Impferfolg ein geringerer ist, wenn man den Impfbrei mit solchem Serum mischt. Bahsford, Murray und Haaland konnten jedoch bei ihren Versuchen eine solche Schutzwirkung des Immunserums nicht beobachten.

Eine zweite Anschauung über das Wesen der Geschwulstimmunität wurde von Ehrlich geäußert. Ehrlich nimmt an, daß zum Wachstum eines Tumors ein bestimmter spezifischer Nährstoff, der sich nur in der betreffenden Tierart vorfindet, unbedingt notwendig ist. Wenn dieser Nährstoff fehlt, so besteht die sogenannte athreptische Immunität. Als experimentelle Grundlage zu dieser Hypothese werden hauptsächlich die Versuche mit Doppelimpfung schnell wachsender Karzinome benutzt, bei denen das Angehen der zweiten Impfung verhindert wird, obgleich der erste Tumor weiterwächst. Ehrlich stellt sich vor, daß der erste schnellwachsende Tumor die notwendigen Nährsubstanzen so stark an sich reißt, daß die zunächst unter schlechteren Ernährungsbedingungen sich befindenden nachgeimpften Zellen nicht genügend ernährt werden. Diese Beobachtungen lassen sich auch mit der Annahme der athreptischen Immunität vereinigen, wenn auch die Ergebnisse der Ernährungsphysiologie uns keinerlei Analogien für das Vorhandensein so außerordentlich spezifisch differenzierter Nahrungsstoffe bieten. Die sonstigen Erfahrungen widersprechen aber vollkommen dieser Annahme. Wenn die

[1]) Ztschr. f. Krebsf. 1907.

Immunität noch lange Zeit nach der Resorption eines Tumors besteht oder durch Gewebsbrei ausgelöst wird, der gar nicht zum Wachstum gelangen konnte, ja wenn die Immunität, wie ich bei Kaninchen feststellte, sich ausbildet, auch wenn der Tumor auf der Höhe des Wachstums herausgeschnitten wird, dann läßt uns die Annahme der Erschöpfung von Nährstoffen vollständig im Stich. Das Resultat der Doppelimpfung ist auch leicht auf andere Weise, durch eine Reaktion des Organismus, welche durch die erste Impfung ausgelöst wird, zu erklären. Man muß sich vorstellen, daß unter dem Einfluß der von der ersten Impfung stammenden protoplasmatischen Substanzen eine Veränderung des Organismus vor sich geht, welche die Tumorzellen schädigt. Diese Gegenreaktion des Organismus ist meistens nicht stark genug, um den schon angewachsenen Tumor zum Rückgang zu bringen. Die zum zweitenmal eingeführten Geschwulstzellen erliegen dagegen der verstärkten Gegenreaktion, da sie schon durch die Schädigung der Impfung geschwächt sind. Ist der zum zweitenmal verwendete Tumor widerstandsfähiger und virulenter, so kann es auch vorkommen, daß er den Gegenreaktionen Widerstand leistet, während der schwächere erste Tumor der durch die nochmalige Impfung gesteigerten Immunität erliegt.

Ueber das Wesen der Immunität gaben die Immunisierungsversuche mit Hasensarkomen Aufschluß. Es ließ sich nachweisen, daß bei den immunen Kaninchen nach der Injektion der Sarkomzellen eine stärkere entzündliche Reaktion stattfindet. Es kann dabei zu einem hochgradigen Oedem kommen, während bei nicht immunen Tieren, die zum erstenmal geimpft werden, nur eine ganz geringe Anschwellung zustande kommt. Von besonderer Bedeutung ist es aber, daß auch die zelluläre Reaktion verstärkt ist. Vor allem treten große einkernige Zellen, sogenannte Makrophagen, auf, und diese können in so großer Menge erscheinen, daß sie die Gefäße verstopfen und damit die Ernährung des ganzen Gebietes, in dem sich die Tumorzellen befinden, aufheben. Es handelt sich demnach um eine Erscheinung, die nach der Reinjektion von manchen bakteriellen und tierischen Substanzen schon beobachtet worden ist, und die als Ueberempfindlichkeitsreaktion bezeichnet wird. Bei dieser Reaktion treten auch zytotoxische Substanzen in vermehrter Menge im Gewebe auf. Die Ueberempfindlichkeit für die Substanzen der fremden Tumorzellen macht den Organismus für das Tumorwachstum also nicht empfänglich, sondern im Gegenteil immun.

Die bis jetzt beschriebenen Phänomene, die eine Immunität gegen Tumorzellen bewiesen haben, beziehen sich aber lediglich auf transplantierte Geschwülste, die nicht demselben Organismus entstammen, der Träger der malignen Neubildung ist. Die den Arzt am meisten interessierende

Frage ist jedoch die, ob auch gegenüber autochthon entstandenen Geschwülsten eine Immunität sich entwickeln kann. Diese Frage ist mit Sicherheit noch nicht zu beantworten. Die wichtigste Voraussetzung für die Immunität gegen bösartige Geschwülste des Menschen ist die, daß die maligne Tumorzelle Stoffe enthält, welche nach Art körperfremder Substanzen spezifische Reaktionen auslösen. Die klinischen Erfahrungen geben darüber keinen sicheren Aufschluß. Heilungsvorgänge gegenüber in die Blutbahn gelangten Krebszellen sind von M. B. Schmidt[1]) beobachtet. Es ist jedoch noch nicht genau bekannt, auf welche Weise die malignen Zellen zugrunde gehen. Bei sicher autochthon hervorgegangenen bösartigen Tumoren der menschlichen Haut sind Resorptionserscheinungen mit Bildung von Riesenzellen konstatiert worden. Aber auch hier liegen die Verhältnisse nicht klar. Systematische Immunisierungsversuche sind mit Primärtumoren noch nicht in ausreichender Menge vorgenommen. Nur Schöne[2]) behandelte einige Mäuse mit Primärtumoren und fand, daß sie dann noch empfänglich für einen virulenten Karzinomstamm waren. Wir sind daher zur Beurteilung der Frage auf die Untersuchungen mit normalen Geweben angewiesen. Auch hier liegen bloß vereinzelte Beobachtungen vor. Metalnikoff fand[3]), daß die mit Meerschweinchenhoden vorbehandelten Meerschweinchen spezifische Antikörper produzieren, die auch an den eigenen Spermatozoen angreifen. Ich selbst habe mit Dr. Hirschfeld Ueberempfindlichkeitserscheinungen mit den demselben Individuum entnommenen Hoden in einzelnen Fällen auslösen können.[4]) Es ist daher nach dem jetzigen Stande der Forschung an die Möglichkeit zu denken, daß die Resultate der experimentellen Krebsforschung auch auf die autochthonen Geschwülste übertragbar sind und therapeutisch verwertet werden können.

---

[1]) Verhandl. der Naturforschergesellsch., Braunschweig 1897.
[2]) Vergleichende Untersuchungen über die Transplantation von Geschwülsten und normalen Geweben. Habilitationsschrift, Tübingen 1908.
[3]) Ann. Pasteur 1900.
[4]) Münch. med. Wochschr. 1909.

Gedruckt bei Julius Sittenfeld, Hofbuchdrucker.. Berlin W.

Praktikum

der klinischen, chemisch-mikroskopischen und bakteriologischen

Untersuchungsmethoden

von Dr. M. KLOPSTOCK und Dr. A. KOWARSKY

Berlin.

Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage.

Mit 70 meist farbigen Abbildungen. Preis 5 Mk. gebunden.

Die Krankheiten der Nase und Mundhöhle, sowie des Rachens und des Kehlkopfes

von **Dr. A. Bruck, Berlin,**

Spezialarzt für Nasen-, Kehlkopf- und Ohrenkrankheiten in Berlin.

Mit 217 Abbildungen. Preis: 14,— M. gebunden.

. . . . Es ist praktisch und übersichtlich eingerichtet und zeigt eine Reichhaltigkeit und Gründlichkeit, wie sie sich der Praktiker nicht besser wünschen kann. Das Buch unterrichtet über alles, was der Praktiker braucht. 217 Abbildungen erleichtern noch das Verständnis der angenehm und flüssig geschriebenen Artikel. Schmidts Jahrb. 1908. Nr. 1.

Die Praxis der Hautkrankheiten.

Unnas Lehren für Studierende und Aerzte

zusammengefaßt und dargestellt von **Dr. Iwan Bloch in Berlin.**

Mit einem Vorwort von Prof. Dr. **P. G. Unna** in **Hamburg.**

Mit 92 Abbildungen. Preis 20.— M. in eleg. Leinwandband.

. . . . Ich möchte aber wünschen, daß nicht nur der Fachdermatologe, sondern auch der praktische Arzt dieses Buch liest, damit endlich das allgemein verbreitete Vorurteil beseitigt wird, die Dermatologie sei keine Wissenschaft im Sinne der anderen medizinischen Fächer, und die Therapie bestehe in planloser Salben- und Pflasterapplikation. Sowohl für seine allgemeinen praktisch-medizinischen Kenntnisse, wie besonders für sein medizinisches Denken, wird auch der praktische Arzt aus der Lektüre dieses Werkes manchen Gewinn ziehen. Therapie d. Gegenw. 1908. Nr. 1.

Atlas Chirurgischer Krankheitsbilder

in ihrer Verwertung für Diagnose und Therapie

für praktische Aerzte und Studierende

von **Prof. Dr. Ph. Bockenheimer,**

ehemal. I. Assistent an der königl. chirurgischen Universitätsklinik in Berlin (weil. E. von Bergmann).

150 farbige Abbildungen auf 120 Tafeln. Nebst erläuterndem Text.

Preis: 42,— M. in eleg. Halbfranzband.

Der Atlas enthält Reproduktionen nach Moullagen aus dem reichen Material der v. Bergmannschen Klinik, welches ihr Chef dem Verfasser uneingeschränkt zur Verfügung gestellt hatte. Bei Ausführung der farbigen Tafeln ist dasselbe Verfahren in Anwendung gebracht wie bei dem bekannten Atlas der Hautkrankheiten von Jacobi, so daß auch in diesem neuen Werke eine vollständig getreue Wiedergabe der Krankheitsbilder in vollstem Maße gelungen ist. Der Text bringt zu jeder Tafel kurze Erklärungen, in denen die Lehren der Bergmannschen Schule vertreten sind.

Die **MEDIZINISCHE KLINIK**

Wochenschrift für praktische Aerzte

erscheint jeden Sonntag. Dazu erscheinen monatlich „**Beihefte**“ mit Originalarbeiten über die wichtigsten Fragen aus dem Gebiete der gesamten Medizin und Naturwissenschaften.

Der Abonnementspreis mit **Beiheften** beträgt

vierteljährlich 4,— M.

Abonnements übernehmen alle Buchhandlungen und Postämter, sowie der

Verlag der „**Medizinischen Klinik**“ in **Berlin N. 24.**

In jeder Nummer sind Beiträge aus folgenden Rubriken enthalten:

Klinische Vorträge

Abhandlungen

Berichte über Krankheitsfälle und Behandlungsverfahren

Forschungsergebnisse aus Medizin und Naturwissenschaften

Materia medica

Krankenfürsorge und Unfallwesen

Soziale Hygiene

Den Gerichten erstattete Obergutachten über Unfälle

Geschichte der Medizin

Aerztliche Tagesfragen, Standesangelegenheiten

Uebersichtsreferate, Sammelreferate

Diagnostische und therapeutische Notizen

Neue pharmazeutische Präparate

Neuheiten aus der ärztlichen Technik

Bücherbesprechungen

Kongressberichte

Auswärtige Berichte, Vereins-Berichte

Kleine Mitteilungen, Sprechsaal, Bibliographie

Gedruckt bei Julius Sittenfeld, Hofbuchdrucker., Berlin W.